

**This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- **BLACK BORDERS**
- **TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- **FADED TEXT**
- **ILLEGIBLE TEXT**
- **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- **COLORED PHOTOS**
- **BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS**
- **GRAY SCALE DOCUMENTS**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)

JP07002816 A

ENANTIOMER OF 1-((4-CHLOROPHENYL)PHENYLMETHYL)-4-((4-METHYLPHENYL)SULFONYL)PIPERAZINE AND ITS PREPARATION

UCB SA

Inventor(s): COSSEMENT ERIC ; BODSON GUY ; GOBERT JEAN

Application No. 06042547 JP06042547 JP, Filed 19940314, A1 Published

19950106 Published 19950106

Abstract: **PURPOSE:** To obtain a 1,4-disubstituted piperazine derivative with a very high degree of optical purity having a valuable pharmacological activity particularly antihistaminic activity and its intermediate.

CONSTITUTION: The piperazine derivative represented by formula which is low toxic antiallergy agent is obtained by reacting a substantially optically pure diarylmethylamine as a starting material with an adequately substituted secondary amine tosylate to form a piperazine ring without the racemization, hydrolytically removing the tosylate group to form an 4-unsubstituted piperazine derivative and finally alkylating it.

Int'l Class: C07D29522; A61K031495 A61K031495 C07D29506 C07D29508

Priority: GB 93 9305282 19930315

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-2816

(43) 公開日 平成7年(1995)1月6日

(51) Int. Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C07D295/22		A		
A61K 31/495	ABF	9454-4C		
	AEM			
C07D295/06		A		
295/08		A		

審査請求 未請求 請求項の数 8 O L (全18頁)

(21) 出願番号	特願平6-42547	(71) 出願人	591121904 ユ セ ベ ソシエテ アノニム ベルギー国 ブリュッセル, アヴニュー ルイズ, 326
(22) 出願日	平成6年(1994)3月14日	(72) 発明者	エリック コスマン ベルギー国ブリュッセル, リュ・デ エシ ユヴァン, 105
(31) 優先権主張番号	93052827	(72) 発明者	ギユイ ボドウソン ベルギー国ベルフォンテーヌ, リュ・ドゥ ラ シュヴラット, 248
(32) 優先日	1993年3月15日	(72) 発明者	ジャン ゴベール ベルギー国ブリュッセル, リュ・デュ・コ ルネ, 120
(33) 優先権主張国	イギリス (GB)	(74) 代理人	弁理士 浅村 皓 (外3名)

(54) 【発明の名称】 1 - [(4 - クロロフェニル) フェニルメチル] - 4 - [(4 - メチルフェニル) スルホニル] ピ
ペラジンの 鏡像体およびその製造法

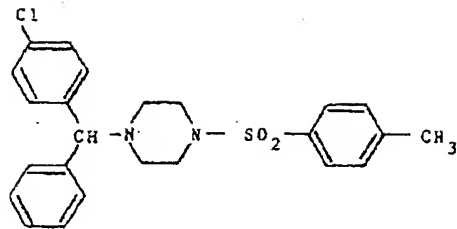
(57) 【要約】

【目的】 貴重な薬理活性、とりわけ抗ヒスタミン活性を有する光学純度の高い 1, 4 - 二置換ピペラジン誘導体およびその製造中間体を提供する。

【構成】 実質上光学的に純粋なジアリールメチルアミンから出発し、適当に置換された第二級アミノトシレートとの反応によりラセミ化を起こすことなくピペラジン環を形成せしめ、トシレート基を加水分解的に除去して 4 - 非置換ピペラジン誘導体をつくり、最後にアルキル化することにより低毒性抗アレルギー剤であるピペラジン誘導体を得る。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 式：



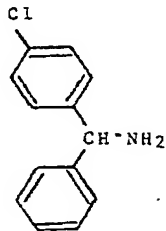
(I)

【化 1】

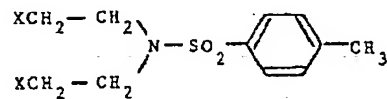
を有する 1 - [(4 - クロロフェニル) フェニルメチル] - 4 - [(4 - メチルフェニル) スルホニル] ピペラジンの左旋性および右旋性鏡像体。

【請求項 2】 請求項 1 記載の式 I を有する 1 - [(4 - クロロフェニル) フェニルメチル] - 4 - [(4 - メチルフェニル) スルホニル] ピペラジンの左旋性および右旋性鏡像体の製造法において、式：

【化 2】



(II)



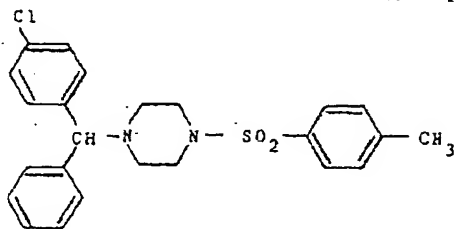
(III)

(式中、Xは塩素、臭素またはヨウ素原子、あるいは (4 - メチルフェニル) スルホニルオキシまたはメチル 30 スルホニルオキシ基である) を有する N, N - ジエチル - 4 - メチルベンゼンスルホンアミドと反応混合物の沸点で反応させることを包含する上記製造法。

【請求項 3】 塩基はエチルジイソプロピルアミン、N - エチルモルホリン、2, 4, 6 - トリメチルピリジン、トリエチルアミンおよびアルカリ金属炭酸塩からなる群から選ばれる、請求項 2 記載の方法。

【請求項 4】 塩基はエチルジイソプロピルアミンである、請求項 2 記載の方法。

【請求項 5】 式：



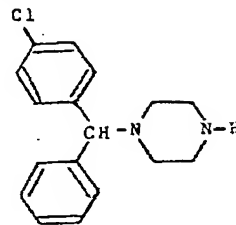
(I)

を有する 1 - [(4 - クロロフェニル) フェニルメチル] - 4 - [(4 - メチルフェニル) スルホニル] ピペラジンの鏡像体を、酢酸媒質中、フェノール性化合物の 50

を有する (4 - クロロフェニル) フェニルメチルアミンの鏡像体を、(4 - クロロフェニル) フェニルメチルアミン 1 当量当り 2, 2 から 4, 4 当量の有機または無機塩基の存在下、式：

【化 3】

【化 4】



(IV)

を有する 1 - [(4 - クロロフェニル) フェニルメチル] ピペラジンの左旋性および右旋性鏡像体の製造法において、式：

40 【化 5】

存在下に 18 から 100℃ の温度で臭化水素酸により加水分解することを包含する上記製造法。

【請求項 6】 フェノール性化合物は 4 - ヒドロキシ安

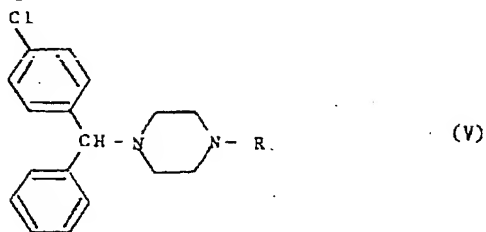
3

4

息香酸である、請求項5記載の方法。

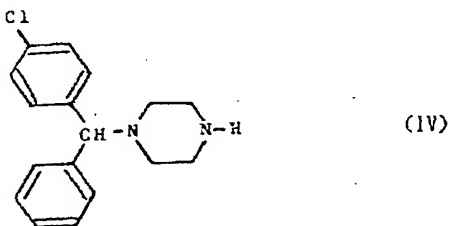
【請求項7】 式：

【化6】



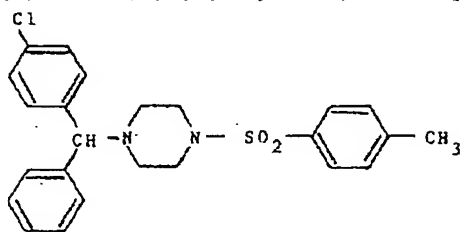
式中、Rはメチル、(3-メチルフェニル)メチル、(4-tert-ブチルフェニル)メチル、2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル、2-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エトキシ]エチル、2-(カルバモイルメトキシ)エチル、2-(メトキシカルボニルメトキシ)エチルまたは2-(カルボキシメトキシ)エチルラジカルである、を有する1-[(4-クロロフェニル)フェニルメチル]ピペラジンの左旋性および右旋性鏡像体の製造法において、式：

【化7】



を有する1-[(4-クロロフェニル)フェニルメチル]ピペラジンの鏡像体を、式RX(式中、Rは前記の意味を有し、Xはハロゲン原子を表わす)を有するハロゲン化合物と熱時反応させることを包含する上記製造法。

【請求項8】 1-[(4-クロロフェニル)フェニルメチル]-4-[(3-メチルフェニル)メチル]ピペラ



を有する新規化合物、1-[(4-クロロフェニル)フェニルメチル]-4-[(4-メチルフェニル)スルホニル]ピペラジンの実質上光学的に純粋な左旋性および右旋性鏡像体、これら化合物の製造法、ならびに1-[(4-クロロフェニル)フェニルメチル]ピペラジンの実質上光学的に純粋な左旋性および右旋性鏡像体の製造に対するこれらの使用法に関する。後者の化合物は左旋形および右旋形の実質上光学的に純粋な治療活性化化合物の製造に対する貴重な中間体である。

【0002】これらの療法上活性化化合物は喘息、アレ

ジンの左旋性二塩酸塩；1-[(4-クロロフェニル)フェニルメチル]-4-[(3-メチルフェニル)メチル]ピペラジンの右旋性二塩酸塩；1-[(4-tert-ブチルフェニル)メチル]-4-[(4-クロロフェニル)フェニルメチル]ピペラジンの左旋性二塩酸塩；1-[(4-tert-ブチルフェニル)メチル]-4-[(4-クロロフェニル)フェニルメチル]ピペラジンの右旋性二塩酸塩；2-[2-[4-[(4-クロロフェニル)フェニルメチル]-1-ピペラジニル]エトキシ]エタノールの左旋性二塩酸塩；2-[2-[4-[(4-クロロフェニル)フェニルメチル]-1-ピペラジニル]エトキシ]エタノールの右旋性二塩酸塩；2-[2-[2-[4-[(4-クロロフェニル)フェニルメチル]-1-ピペラジニル]エトキシ]エトキシ]エタノールの左旋性二塩酸塩；2-[2-[2-[4-[(4-クロロフェニル)フェニルメチル]-1-ピペラジニル]エトキシ]エトキシ]エタノールの右旋性二塩酸塩；左旋性2-[2-[4-[(4-クロロフェニル)フェニルメチル]-1-ピペラジニル]エトキシ]アセトアミドおよびその右旋性二塩酸塩；右旋性2-[2-[4-[(4-クロロフェニル)フェニルメチル]-1-ピペラジニル]エトキシ]アセトアミドおよびその左旋性二塩酸塩；メチル2-[2-[4-[(4-クロロフェニル)フェニルメチル]-1-ピペラジニル]エトキシ]アセテートの左旋性二マレイン酸塩、およびメチル2-[2-[4-[(4-クロロフェニル)フェニルメチル]-1-ピペラジニル]エトキシ]アセテートの右旋性二マレイン酸塩からなる群から選ばれる化合物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は式、

【化8】

ルギー、炎症および不安の治療に及び鎮静剤あるいは精神安定剤として使用される。これら化合物についてしばしば観察される性質は、薬物としての使用の基礎となる、その高度の末梢および(または)中枢抗ヒスタミン活性である。

【0003】例えば、薬物、ホルモン、除草剤、殺虫剤または甘味剤といった多くの化合物の生物学的性質が立体化学的因子により影響を受けることは公知である。光学活性と生物学的性質との間の関係の重要性は1926年以来強調されて来た(A. R. CUSHNY, Bio

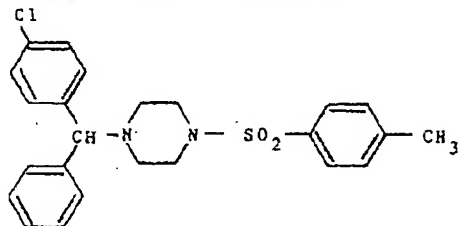
logical Relations of Optically Isomeric Substances, Williams and Williams Co., バルチモア, 1926)。この時以来、現在一般に受け入れられている原理、即ちラセミ化合物とその左旋性および右旋性鏡像体とは全く別個の薬理学的実体と見做すべきこと、に確証を与える多くの実例がある。有機化合物の不斉構造の象徴である光学活性は、その化合物の薬理活性およびその生物学的応答を支配する重要な因子の一つである。事実、ある薬物の左旋形を用いるか、右旋形を用いるかどうかにより、その性質、例えばその輸送、生体内の分布あるいはその排泄に相当な差異が現われる。これらの性質は生体内の薬物濃度あるいは活性部位での暴露時間の決め手となる。更にまた、これら二異性体の薬理活性も相当に異なる。例えば、一方の鏡像体の方が他方よりもはるかに活性が大きいことがあり、あるいは境界線の場合には、この鏡像体だけがすべての薬理活性を有し、他は全く不活性で、単なる希釈剤として働くに過ぎない。また二つの異性体の薬理活性が異なっているために別個の治療特性をもつ二つの化合物を生ずるということも起こりうる。更にまた、代謝および毒性が異性体毎に非常に異なることもあるので、光学活性異性体の一方が他よりも一層毒性が大きいことがありうる。この分野で最も著しい例の一つはサリドマイドのそれであって、この場合二つの鏡像体は同様な催眠効果をもつが、S鏡像体のみが催奇効果をもつ。

【0004】最後に、光学異性体は採り針として役立つこともつけ加えねばならない。これは生理学的機作（例えば、受容体に対する結合の選択性）との化学的相互作用の研究に極度の重要性をもつ。

【0005】薬理学上活性な化合物の鏡像体を単離または合成するために、そしてその治療特性を研究するために、何故多くの医薬研究室が多くの時間と労力を捧げるかの理由はここにある。

【0006】

【従来の技術】鎮静作用のない抗ヒスタミン剤として一般名セチリジンで知られる2-〔2-〔4-〔(4-クロロフェニル)フェニルメチル]-1-ピペラジニル]エトキシ]酢酸二塩酸塩の鏡像体の製造法が英国特許第



を有する1-〔(4-クロロフェニル)フェニルメチル]-4-〔(4-メチルフェニル)スルホニル]ピペラジンの左旋性および右旋性鏡像体を新規化合物として提供するものである。

2, 225, 321号明細書に記載されている。この方法は出発原料として左旋性または右旋性1-〔(4-クロロフェニル)フェニルメチル]ピペラジンの使用に基づいている。前記特許明細書によると、常法を用いて、とりわけ適当に選ばれた酒石酸の光学異性体と塩を形成させることにより、ラセミ形の化学的分割を行なって1-〔(4-クロロフェニル)フェニルメチル]ピペラジンの鏡像体を得ている。

【0007】

10 【発明が解決しようとする課題】この方法の主な欠点は、一方においてはラセミ形1-〔(4-クロロフェニル)フェニルメチル]ピペラジンの分割段階の収量が極端に低いことであり（僅か12.7%）、また他方においては、このようにして得られる右旋性および左旋性鏡像体の光学純度が不十分で95%より高い光学純度を有する最終生成物を製造できないことである。

20 【0008】従って、高い光学純度をもつ1-〔(4-クロロフェニル)フェニルメチル]ピペラジンの鏡像体をより好収量で製造する新経路を提供し、それにより非常に高度の光学純度をもつ有用な薬物の光学活性異性体をつくるための勝れた出発原料を提供することが非常に要望されているようである。

30 【0009】しかし、この目的を達成するためには、正しい立体化学的配置を既にもっている前駆物質を見付けることが必要であり、そしてこの前駆物質はそれ自体申し分のない光学純度をもつように比較的簡単にかつ経済的に製造できるものであり、また他方においては、この物質を実質上光学的に純粋な1-〔(4-クロロフェニル)フェニルメチル]ピペラジンの鏡像体に容易にかつ高収量で変換できるものである。

【0010】

【発明が解決しようとする手段】本発明者等はその左旋性および右旋性がこの目的に完全になった新規化合物、1-〔(4-クロロフェニル)フェニルメチル]-4-〔(4-メチルフェニル)スルホニル]ピペラジンをここに発見した。

【0011】従って、本発明は式：

【化9】

【0012】本発明によると、式Iの化合物の鏡像体は実質上光学的に純粋な形にあるという点で有利である。

50 【0013】本明細書中、「実質上光学的に純粋な」とは、98%より高い光学純度を意味し、そしてこの光学

純度は少量存在する光学活性異性体と比較して大量に存在する光学活性異性体の過剰パーセントに相当する。この光学純度はキラルな固定相上の高性能液相クロマトグラフィー (HPLC) により測定される。

【0014】この光学純度は著書 J. MARCH, 「A

$$\text{光学純度 (\%で表示)} = \frac{[(+)] - [(-)]}{[(+)] + [(-)]} \times 100$$

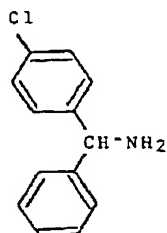
式中、[(+)] = 右旋性鏡像体の濃度、また

[-] = 左旋性鏡像体の濃度

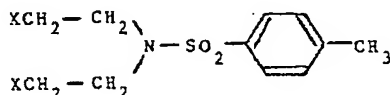
により定義される。

【0015】本発明は更に式 I を有する 1-[(4-クロロフェニル)フェニルメチル]-4-[(4-メチルフェニル)スルホニル]ピペラジンの左旋性および右旋性鏡像体の製造法に関するものであり、そして本法は式:

【化10】



(II)



(III)

式中、Xは塩素、臭素またはヨウ素原子、あるいは(4-メチルフェニル)スルホニルオキシまたはメチルスルホニルオキシ基である、を有するN,N-ジエチル-4-メチルベンゼンスルホンアミドと反応させることを包含する。

【0016】式 I の化合物の製造に用いるのに適した塩基の例として有機塩基、例えばエチルジイソプロピルアミン、N-エチルモルホリン、2, 4, 6-トリメチルピリジンまたはトリエチルアミン、好ましくはエチルジイソプロピルアミン、ならびに無機塩基、例えば炭酸ナトリウムがあげられる。

【0017】出発原料として用いられる式 II の(4-クロロフェニル)フェニルメチルアミンの左旋性および右旋性鏡像体は公知の化合物であり、これらはラセミ形の(4-クロロフェニル)フェニルメチルアミンを酒石酸を使用する公知の方法により化学分割することによって製造できる。これらの鏡像体は少なくとも98%の光学純度をもつように製造できる。

【0018】出発原料として使用される式 III の化合物も公知の生成物であり、ビス(2-ヒドロキシエチル)アミンから出発して公知の方法を用いることにより容易に得ることができる。

Advanced Organic Chemistry, John Wiley & Sons, Inc., ニューヨーク、第3版、1985年の107頁に記述された式:

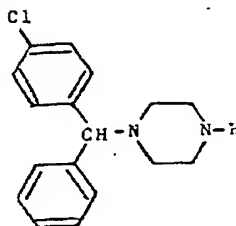
【数1】

を有する(4-クロロフェニル)フェニルメチルアミンの鏡像体を、(4-クロロフェニル)フェニルメチルアミン鏡像体1当量につき2.2から4.4当量の有機または無機塩基の存在下、反応混合物の沸点において、式:

【化11】

【0019】本発明は更に式:

【化12】



(IV)

を有する1-[(4-クロロフェニル)フェニルメチル]ピペラジンの実質上光学的に純粋な鏡像体の製造のため、式 I の1-[(4-クロロフェニル)フェニルメチル]-4-[(4-メチルフェニル)スルホニル]ピペラジンの新規左旋性および右旋性鏡像体を使用する方法に関するものである。

【0020】本発明によると、式 IV の化合物の左旋性および右旋性鏡像体は、式 I の1-[(4-クロロフェニル)フェニルメチル]-4-[(4-メチルフェニル)スルホニル]ピペラジン鏡像体を、酢酸媒質中フェノール性化合物、好ましくは4-ヒドロキシ安息香酸の存在下に臭化水素酸で加水分解することを含む方法により製造される。

【0021】この加水分解は一般に18から100℃の温度、好ましくは約25℃の温度で行なう。

【0022】本発明による左旋性又は右旋性鏡像体形にある式Iの1-[(4-クロロフェニル)フェニルメチル]-4-[(4-メチルフェニル)スルホニル]ピペラジンを使用する結果得られる利点は数多い。

【0023】これら利点は式Iの化合物の鏡像体に導く経路のレベルにあるだけでなく、また式IVの1-

[(4-クロロフェニル)フェニルメチル]ピペラジンの実質上光学的に純粋な鏡像体を製造するためのこれら鏡像体の変換工程のレベルにあるようである。

【0024】先ず第一に、本発明者等は、アミン官能基に4-メチルフェニルスルホニル基を有する式Iの化合物の鏡像体が、實際上全面的に申し分ない方法で合成されうる唯一のものであることが判明した。事実、もしこれら化合物の製造において、式IIIのN,N-ジエチル-4-メチルベンゼンスルホンアミドの代りに、対応の化合物(式中、4-メチルフェニルスルホニル基が水素により、あるいはアミン基の別の保護基、例えばカルボニル、アルキルまたはトリフェニルメチル基により置き換えられている)により置き換えようと試みるならば、式Iの化合物の鏡像体形成中に、式Iの出発化合物および(または)式Iの化合物の重大なラセミ化あるいは望ましくない多くの副生成物の生成が観察されることになる。

【0025】更にまた、4-メチルフェニルスルホニル基を水素で置き換えたとしたときの式IIIの出発物質は、遊離アミン基の存在のため極めて有毒であることが知られている(ナイトロジェン マスタード)。

【0026】しかしながら、これらの重要な意味をもつ欠点のすべては、出発原料として式IIIのN,N-ジエチル-4-メチルベンゼンスルホンアミドの使用により回避できる。事実、本発明による式Iの1-[(4-クロロフェニル)フェニルメチル]-4-[(4-メチルフェニル)スルホニル]ピペラジンの鏡像体は、比較的低毒性で取扱い上殆ど危険のないスルホン化された原料を用いることにより、ラセミ化を起こさずそして89%に達しうる高収率を与える方法で製造され、そしてこれら鏡像体は98%より高い、多くの場合100%近い、光学純度で得られる。この最後の点は本発明方法の工業的応用に関して多大の利点を意味するものである。

【0027】更にまた、式Iの化合物の鏡像体の使用は式IVの1-[(4-クロロフェニル)フェニルメチル]ピペラジンの製造に特に有利である。事実、

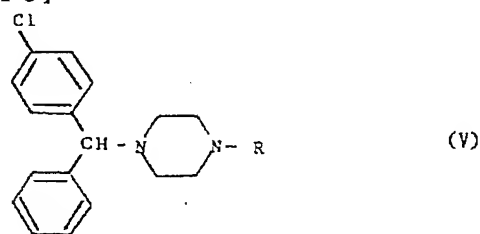
【0028】一方では、式IVの1-[(4-クロロフェニル)フェニルメチル]ピペラジンの鏡像体が80%よりはるかに高収率で得られる。この収率は英国特許第2,225,321号明細書記載の方法を用いて得られる収率より相当に高い。他方では、式IVの化合物の鏡像体生成に導く加水分解反応がラセミ化を起こさないの

で、これら鏡像体は95%よりはるかに高い(100%近いことさえある)光学純度で得られる。

【0029】従って、本発明に係る式Iの1-[(4-クロロフェニル)フェニルメチル]-4-[(4-メチルフェニル)スルホニル]ピペラジンの鏡像体は、式IVの1-[(4-クロロフェニル)フェニルメチル]ピペラジンの鏡像体への非常に有利な製造経路を開いたことになる。

【0030】このようにして調製された式IVの1-[(4-クロロフェニル)フェニルメチル]ピペラジンの実質上光学的に純粋な左旋性および右旋性鏡像体は、式:

【化13】



式中、Rはメチル、(3-メチルフェニル)メチル、(4-tert-ブチルフェニル)メチル、2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル、2-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エトキシ]エチル、2-(カルバモイルメトキシ)エチル、2-(メトキシカルボニルメトキシ)エチルまたは2-(カルボキシメトキシ)エチルラジカルである、を有する1-[(4-クロロフェニル)フェニルメチル]ピペラジンの実質上光学的に純粋な治療活性のある左旋形および右旋形の製造における前駆物質として主に関心が寄せられている。

【0031】これら化合物はラセミ形で既に知られており、貴重な薬理性を有し、喘息、アレルギー、および炎症の治療に、あるいは鎮静剤、精神安定剤あるいは抗不安剤として使用できる。

【0032】式Vを有する好ましい化合物は、1-[(4-クロロフェニル)フェニルメチル]-4-メチルピペラジン、1-[(4-クロロフェニル)フェニルメチル]-4-[(3-メチルフェニル)メチル]ピペラジン、1-[(4-tert-ブチルフェニル)メチル]-4-[(4-クロロフェニル)フェニルメチル]ピペラジン、2-[2-[4-[(4-クロロフェニル)フェニルメチル]-1-ピペラジニル]エトキシ]エタノール、2-[2-[2-[4-[(4-クロロフェニル)フェニルメチル]-1-ピペラジニル]エトキシ]エタノール、2-[2-[4-[(4-クロロフェニル)フェニルメチル]-1-ピペラジニル]エトキシ]アセトアミド、メチル2-[2-[4-[(4-クロロフェニル)フェニルメチル]-1-ピペラジニル]エトキシ]アセテート、および2-[2-[4-[(4-クロロフェニル)フェニルメチル]-1-

ーピペラジニル〕エトキシ〕酢酸の左旋性および右旋性鏡像体ならびにこれら鏡像体の製薬上容認しうる塩である。

【0033】これらの実質上光学的に純粋な鏡像体の製造は公知の方法を用いて実施できる。その方法は式IVの化合物の鏡像体を式RX（式中、Rは前記の意味をもち、Xはハロゲン原子を表わす）を有するハロゲン化物と熱時反応させることを包含する。式Vの鏡像体は新規化合物〔ただし、Rが2-（カルボキシメトキシ）エチルラジカルである化合物を除く〕であり、貴重な抗ヒスタミン特性を有し、とりわけこれら化合物はヒスタミンH₁受容体の抑制に関して非常に明確な作用の差異を示す。即ち、鏡像体の一つは競合抑制物質であり、他は非競合抑制物質である。

【0034】

【実施例】下記の薬理試験はこれらの性質を実証している。以下の例は本発明を例示するものであるが、本発明を制限するものではない。これら例中、融点は20℃/分の温度勾配を用いる示差走査熱量測定法（D. S. C.）により決定した。前に定義した光学純度はキラルな固定相上での高性能液相クロマトグラフィーにより測定した（CHIRALPAK ADカラム、250×4.6mm；溶離剤：ヘキサノーエタノール-ジエチルアミンの50：50：0.1（v/v/v）混合物；圧力104バール；温度25℃；流速1ml/分）。

【0035】例1. 式IIを有する（4-クロロフェニル）フェニルメチルアミンの左旋性および右旋性の鏡像体の製造

【0036】1. 左旋性（-）-（4-クロロフェニル）フェニルメチルアミン
この化合物は、ラセミ（4-クロロフェニル）フェニルメチルアミンをR. CLEMO等〔J. Chem. Soc., (1939), 1958~1960頁〕により記述された方法に従い、（+）-酒石酸を用いて分割することによりつくる。

【0037】2. 右旋性（+）-（4-クロロフェニル）フェニルメチルアミン
この化合物はR. CLEMO等（上記）により記述された方法に従い、ラセミ（4-クロロフェニル）フェニルメチルアミンを（-）-酒石酸を用いて分割することによりつくる。

【0038】3. （4-クロロフェニル）フェニルメチルアミンの不要鏡像体の回収

（4-クロロフェニル）フェニルメチルアミンの不必要な鏡像体を回収し再利用する目的で、この化合物をラセミ化反応にかけ、次に生成したラセミ（4-クロロフェニル）フェニルメチルアミンを、上記1項または2項に記載の方法に従い、酒石酸の異性体を用いる新しい分割工程にかける。

【0039】右旋性（+）-（4-クロロフェニル）フ

エニルメチルアミン4.35g（0.02モル）、2-ヒドロキシベンズアルデヒド244mg（0.002モル）およびナトリウムメトキシド1.1g（0.02モル）をメタノール21.8mlに懸濁させた。混合物を5時間30分還流加熱し、次に周囲温度に戻し、混合物へ6.7mlの濃塩酸を滴加した。メタノールを蒸発させ、残留物を水50mlにとり、これに濃塩酸を更に25ml加えた。1時間後、生じた白色沈殿を濾別し、水洗し、真空下40℃で乾燥した。3.7gのラセミ（4-クロロフェニル）フェニルメチルアミンが得られた。収率：73%。〔α〕_D²⁵：0°（c=1、メタノール）。

【0040】例2. 式IIIを有するN, N-ジエチル-4-メチルベンゼンスルホンアミドの製造

【0041】1. 4-メチル-N, N-ビス〔2-（4-メチルフェニル）スルホニルオキシ〕エチルベンゼンスルホンアミド（式III, X=（4-メチルフェニル）スルホニルオキシ）。この化合物はD. H. PEACOCKおよびU. C. DUTTA〔J. Chem. Soc., (1934), 1303~1305頁〕により記述された方法に従い、N, N-ビス（2-ヒドロキシエチル）-4-メチルベンゼンスルホンアミドからつくる。融点：75.9℃。収率：79.7%。

【0042】2. 4-メチル-N, N-ビス〔2-メチルスルホニルオキシ〕エチルベンゼンスルホンアミド（式III, X=メチルスルホニルオキシ）。

【0043】ジクロロメタン17.1ml中塩化メタンスルホニル11.4g（0.1モル）の溶液を5℃に冷却した。次に、ジクロロメタン52ml中N, N-ビス（2-ヒドロキシエチル）-4-メチルベンゼンスルホンアミド13g（0.05モル）およびトリエチルアミン10.1g（0.1モル）の溶液をかきまぜながら滴加した。得られた混合物を周囲温度に戻し、更に3時間かきまぜた。次に反応混合物を40mlの水で3回抽出した。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、回転蒸発器で濃縮した。次に得られた油状物をエタノールから結晶化させた。17.8gの4-メチル-N, N-ビス〔2-（メチルスルホニルオキシ）エチル〕ベンゼンスルホンアミドを得た。融点：64.6℃。収率：85.7%。

【0044】3. N, N-ビス（2-クロロエチル）-4-メチルベンゼンスルホンアミド（式III, X=Cl）。

【0045】この化合物はK. A. AL-RASHO D等〔Arzneim.-Forsch./Drug Res. 40 (II) (1990), 1242~1245頁〕により記述された方法を用いてつくる。融点：45.8℃。収率：69.0%。

【0046】4. N, N-ビス（2-ヨードエチル）-4-メチルベンゼンスルホンアミド（式III, X=

I)。

【0047】4-メチル-N, N-ビス〔2-〔(4-メチルフェニル)スルホニルオキシ)エチル〕ベンゼンスルホンアミド(上記1で示したように調製)5.7g(0.01モル)をアセトン57mlに溶かし、これにヨウ化ナトリウム4.5g(0.03モル)を加えた。得られた混合物を22時間還流加熱した。次にこれを冷却し、アセトンを蒸発し去った。固体残留物を水10mlとジクロロメタン25mlとの混合物にとり、2相を分けた。水相を25mlのジクロロメタンで抽出し、有機相を合わせた。合わせた有機相をチオ硫酸ナトリウムの10%水溶液10ml、次に水10mlで順次洗浄した。次に有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、蒸発させた。得られた白色固体を真空下に25℃で乾燥した。4.7gのN, N-ビス(2-ヨードエチル)-4-メチルベンゼンスルホンアミドを得た。

融点: 93.8℃。収率: 98%。

【0048】5. N, N-ビス(2-ブロモエチル)-4-メチルベンゼンスルホンアミド(式III, X=Br)。

【0049】この化合物は上記4に記載の方法を用いてつくるが、ただしヨウ化ナトリウムの代りに臭化ナトリウムを使用し、また反応混合物をアセトン中で16日間還流加熱した。

融点: 69.2℃。収率: 98.7%。

【0050】例3. 式Iを有する1-〔(4-クロロフェニル)フェニルメチル〕-4-〔(4-メチルフェニル)スルホニル〕ピペラジンの鏡像体の製造

【0051】A1. 左旋性(-)-1-〔(4-クロロフェニル)フェニルメチル〕-4-〔(4-メチルフェニル)スルホニル〕ピペラジン

【0052】エチルジイソプロピルアミン6ml(4.4gあるいは0.0343モル)中左旋性(-)-〔(4-クロロフェニル)フェニルメチルアミン(例1.1で調製)3.4g(0.0156モル)およびN, N-ビス(2-クロロエチル)-4-メチルベンゼンスルホンアミド(例2.3で調製)5.1g(0.0172モル)を25ml丸底フラスコ中で混合した。混合物を4

時間還流加熱し(127℃)、次にかきまぜながら86℃に冷却し、13.8mlのメタノールを一時的に加えた。次に混合物を氷浴中で冷却し、1時間かきまぜた。生じた沈殿を濾別し、メタノール10mlで洗浄し、真空下に40℃で乾燥した。生成物をメタノールおよびアセトンの3:1(v/v)混合物から再結晶した。6gの左旋性(-)-1-〔(4-クロロフェニル)フェニルメチル〕-4-〔(4-メチルフェニル)スルホニル〕ピペラジンを得た。

融点: 171.1℃。収率: 87.2%。

〔α〕_D²⁵: -40.68°(c=1, トルエン)

光学純度: 100%

【0053】C₂₄H₂₅ClN₂O₂Sに対する分析(%):

計算値: C 65.37 H 5.71 N 6.35
Cl 8.04

S 7.27

実測値: 65.95 5.80 6.60
8.12

20 7.33。

【0054】A2からA5. 塩基の種類の影響

上記A1記載の方法を用いて、ただしエチルジイソプロピルアミンの代りに種々な他の塩基を使用することにより、N, N-ビス(2-クロロエチル)-4-メチルベンゼンスルホンアミドから左旋性(-)-1-〔(4-クロロフェニル)フェニルメチル〕-4-〔(4-メチルフェニル)スルホニル〕ピペラジンをつくった。

【0055】得られた結果を表Iに示す。表中最初のコラムは例番号を、第二のコラムは用いた塩基を、第三コラムは用いた塩基の量((-)-〔(4-クロロフェニル)フェニルメチルアミン1当量当りの当量数で表わす)を、第四のコラムは反応混合物を還流下に保った時間(時間数で表わす)を、第五コラムは得られた左旋性(-)1-〔(4-クロロフェニル)フェニルメチル〕-4-〔(4-メチルフェニル)スルホニル〕ピペラジンの収率を、そして第六のコラムは得られた生成物の光学純度(パーセントで表示)を示す。

【表1】

表 I

例3	塩基	塩基の量 (当量数)	時間 (時間数)	収率 (%)	光学純度 (%)
A1	エチルジイソプロピルアミン	2.2	4	87.2	≒100
A2	2,4,6-トリメチルピリジン	3.0	1.5	64.2	≒100
A3	N-エチルモルホリン	2.2	4	61.2	98.4
A4	トリエチルアミン	3.0	48	59.7	≒100
A5	Na ₂ CO ₃ /キシレン ⁽¹⁾	3.0	28	56.7	≒100

⁽¹⁾ 反応に対する補助溶媒

【0056】この表から、塩基の性質は得られる生成物の光学純度に僅かな影響を与えるに過ぎないことが分かる。しかし、反応の収率に関してはエチルジイソプロピ

ルアミンがずっと有利であると思われる。

【0057】A6からA9. 式IIIを有するN, N-ジエチル-4-メチルベンゼンスルホンアミドの性質の影響

【0058】左旋性(−)−1−〔(4-クロロフェニル)フェニルメチル〕−4−〔(4-メチルフェニル)スルホニル〕ピペラジンはまた上記A1記載の方法を用いてもつくられるが、ただし出発物質として用いた式III (X=C1) のN, N-ビス(2-クロロエチル)−4-メチルベンゼンスルホンアミドの代わりに、対応する臭素化(X=Br)、ヨウ素化(X=I)、トシル化〔X=(4-メチルフェニル)スルホニルオキシ〕またはメシル化(X=メチルスルホニルオキシ)誘導体(それぞれ例2, 5, 2, 4, 2, 1および2, 2で調製)を用いた。

【0059】表III中、最初のコラムは例番号を、第二のコラムは式IIIの出発原料における置換基Xの種類、第三のコラムは用いた式IIIの化合物の量(−)−(4-クロロフェニル)フェニルメチルアミン1当量当りの当量数で表わす)、第四のコラムは時間(反応混合物を還流下に保った時間数で表示)、第五のコラムは得られた(−)−1−〔(4-クロロフェニル)フェニルメチル〕−4−〔(4-メチルフェニル)スルホニル〕ピペラジンの収率、そして第六のコラムは生成物の光学純度(パーセントで表示)を示す。

【表2】

表 III

例3	式IIIの化合物 置換基X	IIIの量 (当量数)	時間 (時間数)	収率 (%)	光学純度 (%)
A1	C1	1.1	4	87.2	≒100
A6	Br	1	1	88.9	≒100
A7	メチルスルホニルオキシ	1	2	84.6	≒100
A8	I	1	1	84.1	99.4
A9	(4-メチルフェニル)スル	1	1	83.8	≒100

ホニルオキシ

【0060】この表から式IIIの化合物の性質は得られる生成物の光学純度に僅かな影響を及ぼすに過ぎないことが分かる。更にまた、式IIIの化合物は反応の収率にごく僅かな影響しか及ぼさないが、最良の収率は臭素誘導体を用いることにより得られる。

【0061】B. 右旋性(+)−1−〔(4-クロロフェニル)フェニルメチル〕−4−〔(4-メチルフェニル)スルホニル〕ピペラジン

【0062】右旋性(+)−(4-クロロフェニル)フェニルメチルアミン(例1, 2で調製)57g(0.2618モル)およびN, N-ビス(2-クロロエチル)−4-メチルベンゼンスルホンアミド(例2, 3で調製)86.4g(0.2917モル)を、500mlの三頸丸底フラスコ中で200ml(1.15モル)のエチルジイソプロピルアミンへ加えた。混合物を3時間還流加熱し、次に400mlのメタノール中に注ぎ、混合物を氷浴中で冷却し、1時間かきまぜた。生じた沈殿を濾別し、メタノールで洗浄し、真空下に50℃で乾燥した。88.6gの右旋性(+)−1−〔(4-クロロフェニル)フェニルメチル〕−4−〔(4-メチルフェニル)スルホニル〕ピペラジンを得た。

【0063】融点: 173.3℃。収率: 76.7%。

〔α〕_D²⁵: +43.2° (c=0.5, トルエン)。

光学純度: 98.35%。

C₂₁H₂₁ClN₂O₂Sに対する分析(%):

計算値: C65.38 H5.71 N6.35 C8.04 S7.27

実測値: 64.98 5.70 6.40

7.96 7.35。

【0064】例4 式IVを有する1−〔(4-クロロ

フェニル)フェニルメチル〕ピペラジンの左旋性および右旋性鏡像体の製造

【0065】1. 左旋性(−)−1−〔(4-クロロフェニル)フェニルメチル〕ピペラジン

左旋性(−)−1−〔(4-クロロフェニル)フェニルメチル〕−4−〔(4-メチルフェニル)スルホニル〕ピペラジン(例3, A1で調製)370g(0.839モル)および4-ヒドロキシ安息香酸405gを酢酸中臭化水素酸の30%溶液1リットルに加えた。この懸濁液を25℃で17時間かきまぜた。次にこれへ水2リットルを加え、懸濁液を氷浴で冷却した。生じた沈殿を濾過し、水750mlで洗浄した。次にこの濾液にトルエン2リットルおよび水酸化ナトリウムの50%水溶液0.9リットルを加えた。有機相をデカンテーションし、水100mlで、次に塩化ナトリウムの飽和水溶液1リットルでもう一度洗浄した。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で蒸発し去った。残留物を沸騰ヘキサン600mlから再結晶した。溶液を熱時濾過してやや不溶性の物質を除去するようにし、次に濾液を最初は周囲温度で、次に氷浴中で24時間結晶化させた。結晶を濾別し、ヘキサンで洗浄し、真空下に40℃で乾燥した。204.15gの左旋性(−)−1−〔(4-クロロフェニル)フェニルメチル〕ピペラジンが得られた。

【0066】融点: 90.5℃。収率: 84.8%。

〔α〕_D²⁵: −14.25° (c=1, メタノール)。

光学純度: ≧99.8%。

C₂₁H₂₁ClN₂に対する分析(%):

計算値: C71.19 H6.68 N9.77

C1 12.36

実測値: 71.19 6.84 9.55

11. 48.

【0067】2. 右旋性 (+) - 1 - [(4-クロロフェニル) フェニルメチル] ピペラジン

上記1. 記載の方法を用いて、ただし出発物質の 1 - [(4-クロロフェニル) フェニルメチル] - 4 - [(4-メチルフェニル) スルホニル] ピペラジンの左旋性鏡像体の代りに右旋性鏡像体 (例3. Bで調製) を使用して右旋性 (+) - 1 - [(4-クロロフェニル) フェニルメチル] ピペラジンをつくった。

【0068】融点: 91. 5℃. 収率: 97. 9%.

$[\alpha]^{25}_D$: +14. 94° (c=1, メタノール).

光学純度: 100%.

C₁₇H₁₇ClN₂ に対する分析 (%):

計算値: C 71. 19 H 6. 68 N 9. 77

Cl 12. 36

実測値: 70. 90 6. 74 9. 72

12. 23.

【0069】例5 式Vを有する療法上活性な化合物の製造における 1 - [(4-クロロフェニル) フェニルメチル] ピペラジンの鏡像体の使用

【0070】1. 左旋性 1 - [(4-クロロフェニル) フェニルメチル] - 4 - [(3-メチルフェニル) メチル] ピペラジン二塩酸塩

n-ブタノール100ml中に右旋性 (+) - 1 - [(4-クロロフェニル) フェニルメチル] ピペラジン (例4. 2で調製) 10g (0. 0348モル) を含む溶液を50℃で加熱した。これに1-クロロメチル-3-メチルベンゼン5. 5ml (0. 0417モル)、炭酸ナトリウム8. 9g (0. 0836モル) およびヨウ化カリウム0. 5g (0. 0030モル) を加え、混合物を還流温度で3時間加熱した。次に混合物を冷却し、固体残留物を濾別し、トルエン200mlで洗浄した。有機相を合わせ、残留油状物が得られるまで溶媒を蒸発させた。濃塩酸15mlをエタノール35mlに溶かし、それをエタノール500mlに加えた溶液にこの油状物を再び溶かした。この溶液を氷浴で冷却し、生じた沈殿を濾別し、濾液を蒸発させた。蒸発後に得られた残留物と沈殿とを合わせ、イソプロピルアルコール100mlに懸濁させた。懸濁液を濾過し、固体を少量のイソプロピルアルコールで洗浄し、真空下に50℃で乾燥した。12. 7gの 1 - [(4-クロロフェニル) フェニルメチル] - 4 - [(3-メチルフェニル) メチル] ピペラジンの左旋性二塩酸塩が得られた。

【0071】融点: 252. 3℃. 収率: 78. 6%.

$[\alpha]^{25}_D$: -27. 96° (c=1, メタノール).

光学純度: ≒100%.

C₂₃H₂₇ClN₂ · 2HCl に対する分析 (%):

計算値: C 64. 73 H 6. 30 N 6. 04

Cl 15. 29

実測値: 64. 45 6. 42 5. 93
15. 18.

【0072】2. 1 - [(4-クロロフェニル) フェニルメチル] - 4 - [(3-メチルフェニル) メチル] ピペラジンの右旋性二塩酸塩

右旋性鏡像体の代りに左旋性 1 - [(4-クロロフェニル) フェニルメチル] ピペラジン (例4. 1で調製) を使用し、また同量の試薬を使用することにより上記1. で述べた手順に従う。1 - [(4-クロロフェニル) フェニルメチル] - 4 - [(3-メチルフェニル) メチル] ピペラジンの右旋性二塩酸塩13gが得られた。

【0073】融点: 252. 9℃. 収率: 80. 4%.

$[\alpha]^{25}_D$: +27. 5° (c=1, メタノール).

光学純度: ≒100%.

C₂₃H₂₇ClN₂ · 2HCl に対する分析 (%):

計算値: C 64. 73 H 6. 30 N 6. 04

Cl 15. 29

実測値: 64. 47 6. 32 5. 88
15. 18.

20 【0074】3. 1 - [(4-tert-ブチルフェニル) メチル] - 4 - [(4-クロロフェニル) フェニルメチル] ピペラジンの左旋性二塩酸塩

n-ブタノール100ml中に右旋性 (+) - 1 - [(4-クロロフェニル) フェニルメチル] ピペラジン (例4. 2で調製) 10g (0. 0348モル) を含む溶液を50℃に加熱した。これに1-クロロメチル-4-tert-ブチルベンゼン7. 6ml (0. 0418モル)、炭酸ナトリウム8. 9g (0. 0836モル) およびヨウ化カリウム0. 5g (0. 0030モル) を加え、混合物を還流温度で1時間加熱した。次にこれを冷却し、固体を濾別し、トルエン200mlで洗浄した。有機相を合わせ、残留油状物が得られるまで溶媒を蒸発させた。この油状物を再びアセトン300mlに溶かし、これにアセトン35mlに溶かした濃塩酸15mlを加え、続いて更に200mlのアセトンを加えた。混合物を氷浴で冷却し、生じた沈殿を濾別し、真空下に50℃で乾燥した。1 - [(4-tert-ブチルフェニル) メチル] - 4 - [(4-クロロフェニル) フェニルメチル] ピペラジンの左旋性二塩酸塩14. 68gが得られた。

【0075】融点: 257. 7℃. 収率: 83. 3%.

$[\alpha]^{25}_D$: -13. 26° (c=0. 2, メタノール).

光学純度: ≒100%.

C₂₃H₂₇ClN₂ · 2HCl に対する分析 (%):

計算値: C 66. 47 H 6. 97 N 5. 54

Cl 14. 01

実測値: 66. 35 7. 39 5. 45
13. 85.

50 【0076】4. 1 - [(4-tert-ブチルフェ

ニル) メチル] - 4 - [(4-クロロフェニル) フェニルメチル] ピペラジンの右旋性二塩酸塩

この化合物は上記3. で述べた方法を用いて、ただし4 gの左旋性(-) - 1 - [(4-クロロフェニル) フェニルメチル] ピペラジン(例4. 1で調製)から出発してつくった。1 - [(4-tert-ブチルフェニル) メチル] - 4 - [(4-クロロフェニル) フェニルメチル] ピペラジンの右旋性二塩酸塩4. 75 gを得た。

【0077】融点: 273. 9℃。収率: 67. 4%。

$[\alpha]_D^{25}$: +11. 33° (c=0. 2, メタノール)。

光学純度: ≒100%。

$C_{21}H_{27}ClN_2 \cdot 2HCl$ に対する分析(%):

計算値: C 66. 47 H 6. 97 N 5. 54

Cl 14. 01

実測値: 66. 37 7. 16 5. 27

13. 85。

【0078】5. 2 - [2 - [4 - [(4-クロロフェニル) フェニルメチル] - 1 - ピペラジニル] エトキシ] エタノールの左旋性二塩酸塩

n-ブタノール100ml中に右旋性(+) - 1 - [(4-クロロフェニル) フェニルメチル] ピペラジン(例4. 2で調製)10g(0. 0348モル)を含む溶液を50℃に加熱した。これに2 - (2-クロロエトキシ) エタノール5ml(0. 0464モル)、炭酸ナトリウム8. 9g(0. 0836モル)およびヨウ化カリウム0. 5g(0. 0030モル)を加え、混合物を還流温度で16時間加熱した。更に2mlの2 - (2-クロロエトキシ) エタノールを追加し、還流を更に4時間続けた。混合物を冷却し、濾過し、沈殿をトルエン200mlで洗浄した。有機相を油状物が得られるまで蒸発させ、これをエタノール100mlに溶かした。これに濃塩酸12mlをエタノール38mlに溶かして加えた。溶媒を蒸発させ、残留物をエタノールから再結晶した。沈殿を濾別し、少量のイソプロピルアルコールで洗浄した(第一生成物)。濾液を蒸発させ、固体残留物を少量のイソプロピルアルコールで洗浄した(第二生成物)。これら二つの生成物を一緒にイソプロピルアルコールとメタノールとの30:1(v/v)混合物から再結晶した。2 - [2 - [4 - [(4-クロロフェニル) フェニルメチル] - 1 - ピペラジニル] エトキシ] エタノールの左旋性二塩酸塩10. 57gを得た。

【0079】融点: 229. 8℃。収率: 67. 8%。

$[\alpha]_D^{25}$: -6. 07° (c=1, 水)。

光学純度: ≒100%。

$C_{21}H_{27}ClN_2 \cdot O_2 \cdot 2HCl$ に対する分析(%):

計算値: C 56. 32 H 6. 53 N 6. 26

Cl 15. 83

実測値: 56. 32 6. 79 6. 08

15. 63。

【0080】6. 2 - [2 - [4 - [(4-クロロフェニル) フェニルメチル] - 1 - ピペラジニル] エトキシ] エタノールの右旋性二塩酸塩

上記5. で述べた方法に使用したのと同じ量の試薬を使用することにより、同じ方法で、ただし左旋性(-) - 1 - [(4-クロロフェニル) フェニルメチル] ピペラジン(例4. 1で調製)から出発して、右旋性鏡像体をつくった。2 - [2 - [4 - [(4-クロロフェニル) フェニルメチル] - 1 - ピペラジニル] エトキシ] エタノール11. 7gを得た。

【0081】融点: 231. 3℃。収率: 70. 5%。

$[\alpha]_D^{25}$: +5. 16° (c=1, 水)。

光学純度: ≒100%。

$C_{21}H_{27}ClN_2 \cdot O_2 \cdot 2HCl$ に対する分析(%):

計算値: C 56. 32 H 6. 52 N 6. 25

Cl 15. 83

実測値: 55. 75 6. 54 6. 10

15. 81。

【0082】7. 2 - [2 - [2 - [4 - [(4-クロロフェニル) フェニルメチル] - 1 - ピペラジニル] エトキシ] エトキシ] エタノールの左旋性二塩酸塩

n-ブタノール100ml中に右旋性(+) - 1 - [(4-クロロフェニル) フェニルメチル] ピペラジン(例4. 2で調製)10g(0. 0348モル)を含む溶液を40℃で加熱した。これに2 - [2 - (2-クロロエトキシ) エトキシ] エタノール6. 1ml(0. 0419モル)、炭酸ナトリウム8. 9g(0. 0836モル)およびヨウ化カリウム0. 5g(0. 0030モル)を加えた。混合物を還流温度で6時間加熱した。次にこれを冷却し、固体を濾別し、少量のトルエンで洗浄した。濾液と洗浄溶媒とを合わせて溶媒を蒸発させた。その残留物をトルエン50mlにとり、次にこれを蒸発させた。得られた残留物を再びトルエン100mlにとり、水100mlで洗浄し、有機相を蒸発させた。蒸発後に得られた油状物をイソプロピルアルコール100mlに溶かした。イソプロピルアルコール38ml中に濃塩酸12mlを含む溶液をこれに加え、溶媒を蒸発させた。固体残留物を熱イソプロピルアルコール150mlにとり、ヘキサン100mlを加え、溶液を還流加熱した。次に溶液を氷浴で冷却し、濾過し、沈殿をイソプロピルアルコールとヘキサンとの1:1(v/v)混合物50mlで、次にヘキサン50mlで洗浄した。得られた固体生成物を真空下に50℃で乾燥した。2 - [2 - [2 - [4 - [(4-クロロフェニル) フェニルメチル] - 1 - ピペラジニル] エトキシ] エトキシ] エタノールの左旋性二塩酸塩12. 2gを得た。

【0083】融点: 198℃。収率: 71. 13%。

$[\alpha]_D^{25}$: -10. 7° (c=1, メタノール)。

光学純度: ≒100%。

50 $C_{21}H_{27}ClN_2 \cdot O_3 \cdot 2HCl$ に対する分析(%):

21

計算値: C 56.16 H 6.76 N 5.69
総Cl 21.62

実測値: 56.34 7.00 5.67
21.76。

【0084】8. 2-[2-[4-[(4-クロロフェニル)フェニルメチル]-1-ピペラジニル]エトキシ]エトキシ]エタノールの右旋性二塩酸塩
上記7.で述べたのと同じ方法を使用し、左旋性(-)
-1-[(4-クロロフェニル)フェニルメチル]ピペ
ラジン(例4.1で調製)から出発することにより右旋
性鏡像体をつくった。

【0085】融点: 196.1°C。収率: 73.8%。

$[\alpha]^{25}_{D_{589}}$: +8.94° (c=1, メタノール)。
光学純度: ≒100%。

C₂₃H₃₁ClN₂O₃・2HClに対する分析(%):

計算値: C 56.16 H 6.76 N 5.69
総Cl 21.62

実測値: 56.48 6.96 5.65
22.1。

【0086】9. 左旋性(-)-2-[2-[4-
[(4-クロロフェニル)フェニルメチル]-1-ピペ
ラジニル]エトキシ]アセトアミド

左旋性(-)-1-[(4-クロロフェニル)フェニル
メチル]ピペラジン(例4.1で調製)77g(0.2
685モル)、2-(2-クロロエトキシ)アセトアミ
ド40.5g(0.2932モル)、炭酸ナトリウム6
2.8g(0.591モル)およびヨウ化カリウム2g
(0.0120モル)をトルエン700mlに加えた。

混合物を還流温度で24時間加熱した。次にNorit
10gを加え、混合物をDicaliteに通して熱
時濾過した。濾液を水500mlで、次に塩化ナトリウ
ムの飽和水溶液500mlで洗浄した。有機相を分離
し、硫酸ナトリウム250g上で乾燥した。次にこれを
濾過し、溶媒を蒸発させた。残留油状物を熱ジイソプロ
ピルオキシド1500mlにとった。溶液を還流加熱
し、氷浴中で冷却することにより結晶化させた。結晶を
濾過し、少量のジイソプロピルオキシドで洗浄し、真空
下に40°Cで乾燥した。左旋性(-)-2-[2-[4-
[(4-クロロフェニル)フェニルメチル]-1-ピ
ペラジニル]エトキシ]アセトアミド82.91gを得
た。

【0087】融点: 94.3°C。収率: 79.6%。

$[\alpha]^{25}_{D_{589}}$: -23.5° (c=1, メタノール)。
光学純度: ≒100%。

C₂₁H₂₉ClN₂O₃に対する分析(%):

計算値: C 65.02 H 6.76 N 10.8
3 Cl 9.14

実測値: 65.39 6.70 10.9
9 9.23。

【0088】10. 右旋性(+)-2-[2-[4-

22

[(4-クロロフェニル)フェニルメチル]-1-ピペ
ラジニル]エトキシ]アセトアミド

右旋性(+)-1-[(4-クロロフェニル)フェニル
メチル]ピペラジン(例4.2で調製)15g(0.0
523モル)、2-(2-クロロエトキシ)アセトアミ
ド8.3g(0.0601モル)、炭酸ナトリウム1
2.8g(0.1203モル)およびヨウ化カリウム
0.5g(0.0030モル)をp-キシレン100ml
とトルエン150mlとの混合物に加えた。混合物を
還流温度で17時間加熱した。少量のNoritを加
え、混合物をDicaliteに通して熱時濾過した。
濾過器上の残留物を少量のトルエンで洗浄し、濾液と洗
浄溶液を合わせた。溶媒を蒸発させ、残留物をトルエン
100mlにとった。有機相を水100ml、および塩
化ナトリウム飽和水溶液100mlで2回と順次洗浄し
た。有機相を分離し、溶媒を蒸発させた。この点で得ら
れた粗残留物を上記9.で述べた方法と同様にして精製
し、右旋性(+)-2-[2-[4-[(4-クロロフェ
ニル)フェニルメチル]-1-ピペラジニル]エトキ
シ]アセトアミドを遊離塩基の形で得ることができた。
しかし、必要に応じ、この粗残留物も次のようにして対
応する二塩酸塩に変換できる。即ち、得られた粗残留物
をアセトン100mlにとり、氷浴で冷却し、これに濃
塩酸15mlを滴加する。更に200mlのアセトンを
追加し、混合物を冷却し、氷浴で1時間かきまぜた。沈
殿を濾別し、真空下に50°Cで乾燥した。2-[2-
[4-[(4-クロロフェニル)フェニルメチル]-1-
ピペラジニル]エトキシ]アセトアミドの左旋性二塩
酸塩19gを得た。

【0089】融点: 237.4°C。収率: 78.8%。

$[\alpha]^{25}_{D_{589}}$: -19.64° (c=1, メタノ
ール)。

光学純度: ≒100%。

C₂₁H₂₉ClN₂O₃・2HClに対する分析(%):

計算値: C 54.73 H 6.12 N 9.12 総Cl 2
3.08 Cl⁻ 15.38

実測値: 53.70 6.20 8.91 2
3.08 15.61。

【0090】11. メチル2-[2-[4-[(4-
クロロフェニル)フェニルメチル]-1-ピペラジ
ニル]エトキシ]アセテートの左旋性二マレイン酸塩
左旋性(-)-1-[(4-クロロフェニル)フェニル
メチル]ピペラジン(例4.1で調製)46g(0.1
6モル)、メチル(2-クロロエトキシ)アセテート3
6.6g(0.24モル)、無水炭酸ナトリウム37.
3g(0.35モル)およびヨウ化カリウム1.05g
(0.0064モル)をトルエン46mlに懸濁させ
た。この懸濁系をかきまぜながら還流温度で18時間加
熱し、次に周囲温度に冷却し、濾過した。固体をトルエ
ン100mlで洗浄し、濾液および洗浄溶媒を合わせ

た。トルエンを減圧下で回転蒸発器により 50℃で蒸発させた。褐色油状物 7.6 g が得られ、これをジクロロメタン 80 ml にとった。溶液をクロマトグラフィー〔シリカカラム (15 から 40 μm) 1 kg ; 溶離剤 : 純ジクロロメタンをメタノールで、最高メタノール 2% (v/v) まで、徐々に希釈〕により精製した。このようにして 43.5 g のメチル 2-〔2-〔4-〔(4-クロロフェニル) フェニルメチル〕-1-ピペラジニル〕エトキシ〕アセテートを油状物として得た。収率 : 67.5%。

【0091】この化合物を下記のようにして対応する二マレイン酸塩に変換できる : 上でつくったメチル 2-〔2-〔4-〔(4-クロロフェニル) フェニルメチル〕-1-ピペラジニル〕エトキシ〕アセテート 15 g (0.037 モル) をメタノール 45 ml に還流温度で溶かし、次にこれへ 9.1 g (0.078 モル) のマレイン酸を一時的に加えた。混合物をマレイン酸が完溶するまで還流温度に保ち、次に絶えずかきまぜながら、溶液を周囲温度に戻した。生じた結晶を濾別し、メタノール 15 ml 中に懸濁させた。この懸濁系を周囲温度で 1 時間半かきまぜ、次に再び 0℃で 1 時間半かきまぜた。結晶を濾別し、メタノール 15 ml で 0℃において洗浄し、恒量になるまで乾燥した。メチル 2-〔2-〔4-〔(4-クロロフェニル) フェニルメチル〕-1-ピペラジニル〕エトキシ〕アセテートの左旋性二マレイン酸塩 19.5 g を得た。

【0092】融点 : 143.5℃。収率 : 56%。

$[\alpha]^{25}_{D_{589}}$: -10.09° (c=1, メタノール)。

光学純度 : ≒ 100%。

$C_{27}H_{27}ClN_2O_5 \cdot 2C_4H_4O_4$ に対する分析 (%) :

計算値 : C 56.79 H 5.56 N 4.41

実測値 : 56.81 5.68 4.12。

【0093】12. メチル 2-〔2-〔4-〔(4-クロロフェニル) フェニルメチル〕-1-ピペラジニル〕エトキシ〕アセテートの右旋性二マレイン酸塩 右旋性 (+) - 1-〔(4-クロロフェニル) フェニルメチル〕ピペラジン (例 4.2 で調製) 14.3 g

(0.05 モル)、メチル (2-クロロエトキシ) アセテート 8.4 g (0.055 モル)、無水炭酸ナトリウム 11.7 g (0.11 モル) およびヨウ化カリウム 0.332 g (0.002 モル) をトルエン 14.3 ml に懸濁させた。この懸濁系をかきまぜながら還流温度で 17 時間加熱した。更に 1.52 g (0.01 モル) のメチル (2-クロロエトキシ) アセテートを加え、懸濁系を還流温度でかきまぜながら更に 3 時間加熱し、次に周囲温度に冷却し、濾過した。固体をトルエン 50 ml

1 で洗浄し、濾液および洗浄溶媒を合わせた。トルエンを減圧下に 50℃で回転蒸発器で蒸発させた。22.8 g の褐色油状物 が得られ、これをジクロロメタン 45 ml にとった。溶液をクロマトグラフィー〔シリカカラム (15 から 40 μm) 1 kg ; 溶離剤 : 純ジクロロメタンを最高メタノール 2% (v/v) までメタノールで徐々に希釈〕により精製した。11.1 g のメチル 2-〔2-〔4-〔(4-クロロフェニル) フェニルメチル〕-1-ピペラジニル〕エトキシ〕アセテートを油状物の形で得た。

収率 : 55.1%。

【0094】この化合物は以下の方法で対応する二マレイン酸塩に変換できる : 上でつくられたメチル 2-〔2-〔4-〔(4-クロロフェニル) フェニルメチル〕-1-ピペラジニル〕エトキシ〕アセテート 8 g (0.0198 モル) をメタノール 16 ml に還流温度で溶かし、次にこれへ 4.85 g (0.0417 モル) のマレイン酸を一時的に加えた。混合物をマレイン酸が完溶するまで還流温度に保ち、次に溶液を絶えずかきまぜながら周囲温度に戻した。生じた結晶を濾別し、メタノール 16 ml 中に懸濁させた。この懸濁系を周囲温度で 2 時間かきまぜた。結晶を濾別し、メタノール 10 ml で洗浄し、恒量になるまで乾燥した。メチル 2-〔2-〔4-〔(4-クロロフェニル) フェニルメチル〕-1-ピペラジニル〕エトキシ〕アセテートの右旋性二マレイン酸塩 7.3 g を得た。

【0095】融点 : 143.2℃。収率 : 32%。

$[\alpha]^{25}_{D_{589}}$: +9.8° (c=1, メタノール)。

光学純度 : ≒ 100%。

$C_{27}H_{27}ClN_2O_5 \cdot 2C_4H_4O_4$ に対する分析 (%) :

計算値 : C 56.79 H 5.56 N 4.41

実測値 : 56.71 5.58 4.17。

【0096】13. 2-〔2-〔4-〔(4-クロロフェニル) フェニルメチル〕-1-ピペラジニル〕エトキシ〕酢酸の左旋性二塩酸塩

水 70 ml 中右旋性 (+) - 2-〔2-〔4-〔(4-クロロフェニル) フェニルメチル〕-1-ピペラジニル〕エトキシ〕アセトアミド (上記 10. で調製) 25.2 g (0.065 モル) の懸濁系に濃塩酸 26 ml を滴加すると、混合物の温度は 38℃に上昇した。次に混合物を 50℃で 17 時間加熱した。次に反応混合物を氷浴中で冷却し、水酸化ナトリウムの 4 N 水溶液の添加により pH を 4 から 5 の間の値に調節した。得られた溶液をジクロロメタン 100 ml で、次に 50 ml で 2 回順次抽出した。有機相を合わせ、硫酸マグネシウム上で乾燥した。これを濾過し、溶媒を蒸発させた。残留油状物を 243 ml のアセトンに溶かし、溶液を 3.5 g の

Noritで処理し、Celiteに通して濾過し、次にこのCeliteを35mlのアセトンで洗浄した。溶液を還流温度で加熱し、これに濃塩酸198ml

(0.13モル)を滴加した。混合物を氷浴中で冷却し、1時間放置した。生じた沈殿を濾別し、アセトン100mlで洗浄し、真空下に50℃で乾燥した。2-[2-(4-[(4-クロロフェニル)フェニルメチル]-1-ピペラジニル)エトキシ]酢酸の左旋性二塩酸塩24.1gを得た。

【0097】融点: 229.3℃。収率: 80.3%。
 $[\alpha]_D^{25}$: -12.79° (c=1, 水)。

光学純度: ≒100%。

$C_{21}H_{25}ClN_2O_3 \cdot 2HCl$ に対する分析(%):
 計算値: C 54.61 H 5.90 N 6.07 Cl⁻ 15.35
 総Cl 23.03

実測値: 54.67 5.91 6.03 15.34
 23.28。

【0098】14. 2-[2-(4-[(4-クロロフェニル)フェニルメチル]-1-ピペラジニル)エトキシ]酢酸の右旋性二塩酸塩

【0099】2-[2-(4-[(4-クロロフェニル)フェニルメチル]-1-ピペラジニル)エトキシ]酢酸の右旋性二塩酸塩は上記13.記載の方法に従い、25.2g(0.065モル)の左旋性(-)-2-[2-(4-[(4-クロロフェニル)フェニルメチル]-1-ピペラジニル)エトキシ]アセトアミド(上記9.で調製)から出発してつくられる。このようにして25.6gの求める生成物を得た。

【0100】融点: 227.9℃。収率: 85.3%。

$[\alpha]_D^{25}$: +12.87° (c=1, 水)。

光学純度: 99.87%。

$C_{21}H_{25}ClN_2O_3 \cdot 2HCl$ に対する分析(%):
 計算値: C 54.61 H 5.90 N 6.07 Cl⁻ 15.35
 総Cl 23.03

実測値: 54.71 5.92 6.04 15.34
 23.19。

【0101】15. 2-[2-(4-[(4-クロロフェニル)フェニルメチル]-1-ピペラジニル)エトキシ]酢酸の右旋性二塩酸塩

【0102】メチル2-[2-(4-[(4-クロロフェニル)フェニルメチル]-1-ピペラジニル)エトキシ]アセテートの左旋性二マレイン酸塩(上記11.で調製)13.75g(0.00216モル)を、かきまぜながら周囲温度で、水酸化ナトリウムの2N水溶液54mlに加えた。反応混合物をジエチルエーテル100mlおよび75mlで順次抽出し、有機相を合わせた。この有機相を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濾過残留物をジエチルエーテル50mlで洗浄した。有機相を合わせ、ジエチルエーテルを蒸発させた。このようにして得られた油状物(8.4g)をエタノール50

mlにとり、これに1.3g(0.0229モル)の固体水酸化カリウムを加えた。混合物を還流温度で1時間加熱し、次に周囲温度に戻し、次に濾過し、濾液を蒸発させた。残留物を水50mlにとり、回転蒸発器で濃縮して残留エタノールを除去した。この部分的に濃縮した溶液へ水10mlを加え、塩酸の10%水溶液の添加により溶液のpHを4から5の間の値に調節した。得られた溶液をジクロロメタン50mlで抽出し、溶液のpHを10%塩酸水溶液の添加により再び4から5の間の値に調節し、また再び溶液をジクロロメタン50mlで抽出した。有機相を合わせ、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、ジクロロメタンを蒸発させた。このようにして得られた粘稠油状物(9.8g)をアセトン68.6mlに溶かし、幾分混濁した溶液を1gの活性炭で処理し、ケイソウ土に通して熱時濾過した。このようにして得られた透明な熱黄色溶液へ濃塩酸3.6ml(0.043モル)を加えた。懸濁系をかきまぜながら周囲温度まで放冷し、懸濁系の攪拌を0℃で1時間続けた。生じた沈殿を濾別し、アセトン50mlで洗浄し、真空下に40℃で乾燥した。このようにして2-[2-(4-[(4-クロロフェニル)フェニルメチル]-1-ピペラジニル)エトキシ]酢酸の右旋性二塩酸塩6.8gを得た。

【0103】融点: 227.8℃。収率: 70.8%。

$[\alpha]_D^{25}$: +13.7° (c=1, 水)。

光学純度: ≒100%。

$C_{21}H_{25}ClN_2O_3 \cdot 2HCl$ に対する分析(%):
 計算値: C 54.61 H 5.90 N 6.07

実測値: 54.18 6.02 5.68。

【0104】下記の化合物について薬理試験を行ない、その結果を後に示す。

【0105】(-)-1-[(4-クロロフェニル)フェニルメチル]ピペラジン(化合物A, 例4.1で調製); (+)-1-[(4-クロロフェニル)フェニルメチル]ピペラジン(化合物B, 例4.2で調製); 1-[(4-クロロフェニル)フェニルメチル]-4-[(3-メチルフェニル)メチル]ピペラジンの左旋性二塩酸塩(化合物C, 例5.1で調製); 1-[(4-クロロフェニル)フェニルメチル]-4-[(3-メチルフェニル)メチル]ピペラジンの右旋性二塩酸塩(化合物D, 例5.2で調製); 1-[(4-tert-ブチルフェニル)メチル]-4-[(4-クロロフェニル)フェニルメチル]ピペラジンの左旋性二塩酸塩(化合物E, 例5.3で調製); 1-[(4-tert-ブチルフェニル)メチル]-4-[(4-クロロフェニル)フェニルメチル]ピペラジンの右旋性二塩酸塩(化合物F, 例5.4で調製); 2-[2-(4-[(4-クロロフェニル)フェニルメチル]-1-ピペラジニ

ル] エトキシ] エタノールの左旋性二塩酸塩 (化合物 G, 例 5. 5 で調製) ;

【0106】 2- [2- [4- [(4-クロロフェニル) フェニルメチル] -1-ピペラジニル] エトキシ] エタノールの右旋性二塩酸塩 (化合物 H, 例 5. 6 で調製) ; 2- [2- [2- [4- [(4-クロロフェニル) フェニルメチル] -1-ピペラジニル] エトキシ] エトキシ] エタノールの左旋性二塩酸塩 (化合物 I, 例 5. 7 で調製) ; 2- [2- [2- [4- [(4-クロロフェニル) フェニルメチル] -1-ピペラジニル] エトキシ] エトキシ] エタノールの右旋性二塩酸塩 (化合物 J, 例 5. 8 で調製) ; (-) -2- [2- [4- [(4-クロロフェニル) フェニルメチル] -1-ピペラジニル] エトキシ] アセトアミド (化合物 K, 例 5. 9 で調製) ; (+) -2- [2- [4- [(4-クロロフェニル) フェニルメチル] -1-ピペラジニル] エトキシ] アセトアミド (化合物 L, 例 5. 10 で調製) ; メチル 2- [2- [4- [(4-クロロフェニル) フェニルメチル] -1-ピペラジニル] エトキシ] アセテートの左旋性二マレイン酸塩 (化合物 M, 例 5. 11 で調製) ; メチル 2- [2- [4- [(4-クロロフェニル) フェニルメチル] -1-ピペラジニル] エトキシ] アセテートの右旋性二マレイン酸塩 (化合物 N, 例 5. 12 で調製) ; 2- [2- [4- [(4-クロロフェニル) フェニルメチル] -1-ピペラジニル] エトキシ] 酢酸の左旋性二塩酸塩 (化合物 O, 例 5. 13 で調製) ; および 2- [2- [4- [(4-クロロフェニル) フェニルメチル] -1-ピペラジニル] エトキシ] 酢酸の右旋性二塩酸塩 (化合物 P, 例 5. 14 で調製) 。

【0107】 1. ヒスタミン H_1 受容体に対する親和性

ラット皮質ヒスタミン H_1 受容体に対するこれら化合物の親和性を、M. M. BILLAH等, J. Pharmacol. Exp. Ther., 252 (3), (1990), 1090~1096により記述された方法を用いて測定した。

【0108】 これら従来の検定法は、一方においては被検化合物の、また他方では、放射性リガンド (これはヒスタミン H_1 受容体という特別な場合には、この受容体の選択的拮抗物質であることが知られている [3H] メピラミンである) のヒスタミン H_1 受容体に対する競合結合を含む。

【0109】 [3H] メピラミンの結合の置換曲線を被検化合物の 10^{-10} から 10^{-4} モル/リットルにわたる種々な濃度に対して、また [3H] メピラミン (24.8 Ci/ミリモル, New England Nuclear, ベルギー提供) の 4.5×10^{-3} モル/リットルの濃度に対してプロットする。

【0110】 Sprague-Dawleyラットから採取した大脳皮質を、2ml/皮質の250mMショ糖含有20mM Tris-HCl緩衝液 (pH7.4) 中で均質化した。このホモジネートを4℃で30分間30,000gにおいて遠心し、遠心ベレットを同じ新しい緩衝液中に再懸濁させ、液体窒素中に保存した。

【0111】 H_1 受容体への結合を測定するため、2mM塩化マグネシウムを含む50mM Tris-HCl緩衝液 (pH7.4) 0.5ml中に皮質膜タンパク質0.5mgを含む試料を [3H] メピラミンおよび被検化合物と25℃で60分間インキュベーションした。他のタンパク質と放射性リガンドとの非特異的結合の可能性を減少させるため、あらかじめポリエチレンイミンの0.1%溶液で少なくとも2時間含浸したWhatman GF/Cフィルターを通して迅速濾過することにより、結合した [3H] メピラミンを遊離放射性リガンドから分離した。次に濾過で得た残留物を50mM Tris-HCl緩衝液 (pH7.4) 2mlで4回洗浄し、氷浴で冷却した。次にβ粒子Tri-carb 1090シンチレーションカウンタ (Cammerra-Packard, ベルギー) を用いて放射能を測定した。非特異的結合をセチリジンの $10 \mu M$ 水溶液の存在下で算定したところ、全結合の30%に相当した。被検化合物の IC_{50} 値 (放射性リガンドの H_1 受容体への結合を50%阻害するのに必要な濃度、モル/リットル) を競合結合曲線の分析により決定し [A. DE LEAN等, Mol. Pharmacol., 21 (1982), 5-16]、その抑制定数 (K_i) をCHENG and PRUSOFF式 [Y. C. CHENG and W. H. PRUSOFF, Biochem. Pharmacol., 22 (1973), 3099-3108] を用いて計算した。

【0112】 下記の表IIIは被検化合物に対する K_i から計算した pK_i (K_i の余対数) [平均値±平均からの変差 ($n=2$)] の値を示す。

【表3】

表 III

化合物	pK_i
C	6.2 ± 0.1
D	7.2 ± 0.2
E	5.9 ± 0.2
F	6.2 ± 0.0
G	7.6 ± 0.1

H
I
J
K
L
M
N
O
P

8. 7 ± 0. 0
7. 1 ± 0. 0
8. 6 ± 0. 0
8. 6 ± 0. 1
6. 8 ± 0. 1
7. 1 ± 0. 1
8. 5 ± 0. 1
7. 4 ± 0. 0
8. 2 ± 0. 0

【0113】この表から式Vの化合物は良好な抗ヒスタミン活性を有することが分かる。またこれらの結果は化合物の二鏡像体に対する pK_i 値の間に差があって、この差はラット皮質H₁受容体に対し約2から64のファクターの相対親和性の(従って K_i の)差に相当する。このような差は、この型の受容体に対して最大の親和性をもつ鏡像体(例えば、他の鏡像体Iと比較したときの化合物J)を、中枢神経系の興奮により起こる病気の治療に抗不安剤あるいは精神安定剤として特異的に使用できることになるであろうことを示している。

【0114】2. 末梢抗ヒスタミン特性

化合物の末梢抗ヒスタミン特性は、M. H. AMIRI and G. GABELLA (Anat. Embryol., 178 (1988), 389~397)により記述された方法を用いることにより、ヒスタミンによって起こる単離モット気管の収縮抑制を測定することにより決定される。

【0115】雌雄のDunkin-Hartleyモット(体重: 250~500g)の気管を切除し、各々が3節の軟骨を含む四つの断片に切った。これら断片をアトロピン 10^{-7} モル/リットルおよびインドメタシン 10^{-5} モル/リットルを含む37℃のKrebs-Heinseleit溶液に浸け、1gの荷重で伸張した。溶液に二酸化炭素5%を含む酸素流を通気した。増幅器およびSanborn 7700記録計(Hewlett Packardから入手)と結合させた等尺性力指示計K30(Hugo Sachs Elektronikから入手)を用いて張力の各変化を記録した。このようにして得られた調製物(即ち、気管断片)を1時間安定化させ、この時間中に必要に応じ張力に対する

10 基線を再調整した。

【0116】各調製物は媒質へ 10^{-4} モル/リットルのヒスタミンを添加することにより再収縮させ、この観察された収縮を標準(100%)とみなした。洗浄および安定化の後、ヒスタミンの効果をその濃度(10^{-6} 、 10^{-5} および 10^{-4} モル/リットル)の関数として示す累積曲線を対照としてプロットした。

【0117】同じ調製物に対し、ヒスタミンの効果をその濃度の関数として示す更に4本の累積曲線を、各被検化合物の増加する4通りの濃度で記録した。

20 【0118】ヒスタミンの5分前に被検化合物を媒質に添加した。各測定と測定の間で、少なくとも4回洗浄した。各洗浄の間に5分間の間隔をおいた。各化合物を少なくとも6個の気管断片で測定した。最後の曲線をプロットしたとき、拮抗が競合的か否かを決定するため、更に別の濃度(3.2×10^{-4} および 10^{-3} モル/リットル)のヒスタミンを加えた。

【0119】非競合抑制が観察されたとき、 pD_2 、即ち記録された最大収縮の50%抑制を起こす被検化合物濃度の余対数を計算した(J. M. VAN ROSSUM, Arch. Int. Pharmacodyn., 143 (1963), 299~330)。競合抑制が観察されたときは pA_2 、即ち同じ収縮効果を得るためにヒスタミン投与量を2倍にすることを必要とした試験化合物の濃度の余対数を計算した。

【0120】下記の表IVは被検化合物に対して計算した pA_2 あるいは pD_2 を示している(平均値±標準偏差)。

【表4】

化合物	表 IV	
	pA_2	pD_2
A	5. 7 ± 0. 4	—
B	5. 0 ± 0. 1	—
G	6. 5 ± 0. 3	—
H	—	6. 7 ± 0. 1
I	6. 5 ± 0. 4	—
J	—	6. 0 ± 0. 3
K	—	6. 3 ± 0. 2
L	6. 4 ± 0. 2	—
O	6. 6 ± 0. 3	—

31

P

【0121】この試験は試験された左旋性および右旋性鏡像体の対に対する意外な特徴を示している。鏡像体AおよびBの対を除外して、他の対のすべてに対し、一方の鏡像体は競合抑制剤であるのに対し、他は非競合抑制剤であることが分かった。このことは1-〔(4-クロロフェニル)フェニルメチル〕ピペラジンの光学的に純粋な誘導体を製造することの利点を明瞭に実証している。

【0122】競合抑制物質の利点はこれらが一般にラット皮質H₁ヒスタミン受容体に対して低い親和性をもつという事実に基づく。このことからこれら化合物の抗アレルギー性が中枢神経系に及ぼす望ましくない効果、例えば鎮静あるいは嗜眠状態と殆どあるいは全く関連しないことが予想される。非競合抑制物質はたとえヒスタミンが高い局所濃度で存在していてもヒスタミンの効果を抑制できるという利点をもつ。従って、これらは皮膚あるいは粘膜の病気の局所的治療に一層適応する。

【0123】3. イヌにおけるヒスタミン誘発皮膚反応の抑制

【0124】イヌは動物種のうちでヒスタミンに対する感受性がヒトのそれと比較的近い種であると考えられる。従って、イヌで観察された化合物の抗ヒスタミン活性はヒトで観察されるであろう活性の指標となると考えられる。

【0125】この試験においては、平均体重12.6kg、年令約2才の9頭のビーグル犬を使用し、その腹の毛を局所的に剃った。毛を剃った区域にヒスタミン10μg/mlを含む塩化ナトリウムの0.9%水溶液50μlを皮内注射した。同時にEvans青染料の溶液

32

6. 3 ± 0. 2

(塩化ナトリウムの0.9%水溶液中60mg/ml)を0.1ml/kgの用量で各イヌに静注により投与した。皮内注射部位にアレルギー反応が現われ、そして膨疹が出現したので2回の注射の正確に30分後にその面積を測定した。この面積を標準面積(100%)とみなす。

【0126】次に被検化合物を0.15mg/kg(0.32×10⁻⁶モル/kg)の用量で経口投与した。被検化合物を投与してから0.5、1.5、3、6、9、12、24および32時間後に、ヒスタミンの注射により腹部の種々な場所に新しい膨疹を誘発させた。ヒスタミンを注射してから30分後に各時間について誘発された膨疹の面積を測定した。

【0127】皮膚アレルギー反応に対する化合物の抗ヒスタミン活性は、化合物投与後の誘発膨疹の面積が標準膨疹面積に関してどの位減少したかを測定し、次にそれをパーセントで表示することにより決定した。

【0128】下記の表Vは化合物Pについて得られた抗ヒスタミン活性を示している。

【0129】この表中、最初のコラムは試験化合物を投与してから経過した時間(時間数で表示)を表わし;第二のコラムはヒスタミンにより誘発された膨疹の面積(mm²で表示;9頭のイヌに対して観察された平均値±標準偏差)を;第三のコラムは標準面積に対し時間に応じて観察された膨疹の面積の減少(パーセントで表示)を;第四のコラムは時間に応じて観察された効果をWilcoxon試験により評価した統計学的意味を示す。

【表5】

表 V

時 間 (時間数)	膨疹面積 (mm ²)	面積の減少 (%)	統計学的値
0	76 ± 8	100	
0.5	65 ± 10	85	p ≤ 0.01
1.5	44 ± 12	58	p ≤ 0.001
3	33 ± 10	43	p ≤ 0.001
6	41 ± 13	54	p ≤ 0.001
9	41 ± 10	54	p ≤ 0.001
12	41 ± 10	54	p ≤ 0.001
24	45 ± 5	59	p ≤ 0.001
32	51 ± 5	67	p ≤ 0.01

【0130】化合物Pを投与してから30分後に観察された膨疹の面積減少は15%であることがわかる。最高の抑制は3時間後に観察され、57%に達した。32時間後も依然として33%という統計学的に有意な抑制が観察された。

【0131】4. 毒性

【0132】式Vの化合物は低い毒性をもつ。致死量

(化合物の腹腔内注射後3頭のマウス中2頭の死亡を起こす量)は、イヌにおいてヒスタミンにより誘発される皮膚反応を抑制するために要求される量よりかなり高い。表VIは式Vを有する化合物の致死量(マウス)に対する値を示している。

【表6】

表 VI

化合物	致死量 (モル / k g)
C	$> 1 \times 10^{-3}$
D	$> 1 \times 10^{-3}$
E	1×10^{-3}
F	$> 1 \times 10^{-3}$
G	6×10^{-4}
H	6×10^{-4}
I	1×10^{-4}
J	1×10^{-4}
K	3×10^{-4}
L	1×10^{-3}
O	3×10^{-4}
P	3×10^{-4}

【0133】 5. 薬量学および投与法

【0134】 式Vの化合物はとりわけ抗アレルギーおよび抗ヒスタミン活性ならびに精神安定および抗不安活性を有する。これら化合物を含む医薬品組成物は経口的、非経口的または直腸内投与される。これらはまた鼻内スプレーまたは点滴注入 (instillations)

(エアゾル) で、あるいはクリームまたは軟膏の形で投与することもある。

【0135】 経口投与に対しては、固体または液体形、例えば錠剤、ゼラチンカプセル、糖被覆丸剤、顆粒化材料、溶液、シロップなどが用いられる。

【0136】 非経口投与に対しては水性または油性溶

液、懸濁系または乳濁系が適している。

【0137】 直腸投与に対しては坐剤が使用される。

【0138】 上にあげた医薬品形は製薬業者により現在用いられている方法を使用して調製され、伝統的賦形剤、例えば分散剤、安定剤、防腐剤、甘味剤、着色剤などを製薬上無毒の量で含むことができる。

【0139】 活性化合物の割合は広い範囲内で変えることができ、そしてこれは投与様式、とりわけ投与の頻度により決まる。1日投薬量に関して言えば、これは活性化合物0.5から100mg/日の広い範囲内、好ましくは2から20mg/日で変化しうる。